

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1969

THESE

N°

1184

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'UNIVERSITÉ

PAR

Alexandre SIMONNET

ancien Externe des Hôpitaux

né le 8 juin 1941 à Sofia (Bulgarie)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU SERO DIAGNOSTIC
DE LA RUBEOLE

Président : Monsieur Julien MARIE , Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549901_0060

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1969

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'UNIVERSITÉ

PAR

Alexandre SIMONNET

ancien Externe des Hôpitaux

né le 8 juin 1941 à Sofia (Bulgarie)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU SERO DIAGNOSTIC
DE LA RUBEOLE

Président : Monsieur Julien MARIE , Professeur



A Monsieur le Professeur JULIEN MARIE
Professeur de Clinique Médicale Infantile et Pédiatrie
Sociale (Hôpital des Enfants-Malades)

Qui a bien voulu nous faire
l'honneur d'accepter la pré-
sidence de notre Jury.
Avec nos sentiments de res-
pectueuse reconnaissance.

A tous les miens

Qui ont su m'aider, me soutenir et m'encourager pendant toutes ces années d'études

Et à toi, mon Père, aimé et regretté

Qui n'es plus là pour voir
que ta vie d'efforts et de
sacrifices n'a pas été vaine,
Je dédie ce modeste travail

A mes Professeurs

A qui je dois le goût d'apprendre encore et toujours,
En faible témoignage de ma gratitude

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET
1^{er} ASSESSEUR Daniel BARGETON
2^e ASSESSEUR Jean GOSSET

A. — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
à titre personnel	CABROL (Ch.)
— —	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques.	DELARUE (J.)
à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
— —	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
— —	DESGREZ (P.)
— —	POLONOVSKI (J.)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel	CARTIER (P.)
— —	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale (à titre personnel).	BOURLIÈRE (F.)
— —	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DJOURNO (A.)
— —	DOGNON (A.)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
— —	GOUGEROT (L.)
— —	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale.	MATHÉ (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
— —	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie.	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie.	TOURNIER (P.)
à titre personnel	BARBIER (P.)

	MM.
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
à titre personnel	LËPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	MALMEJAC (J.)
—	PARROT (J.)
à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1^o MÉDECINE

Biologie médicale.	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive.	BOYER (J.)
Médecine du Travail.	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique.	BRUMPT (L.-G.)
Pathologie médicale.	BUGE (A.)
— —	BRICAIRE (H.)
— —	CORNET (A.)
— —	HOUSSET (E.)
— —	LAROCHE (Cl.)
à titre personnel	AZERAD (E.)
— —	BOUR (H.)
— —	BROCARD (H.)
— —	CAROLI (J.)
— —	FACQUET (J.)
— —	LAMBLING (A.)
— —	LAUNAY (Cl.)
— —	PAYET (M.)
— —	PERRAULT (M.)
— —	SIGUIER (F.)
— —	WORMS (R.)
— —	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire.	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée.	MARCHE (J.)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
— — (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis).	DUPERRAT (F.)

	MM.	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)	
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)	
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)	
à titre personnel	BASTIN (R.)	
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)	
à titre personnel (neuro-psychiatrie)	PICHOT (P.)	
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)	
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)	
à titre personnel	LHERMITTE (F.)	
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)	
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)	
à titre personnel (hématologie)	ANDRÉ (R.)	
— — —	BOUSSER (J.)	
— — —	DREYFUS (B.)	
Cliniques médicales	Bicêtre.	DEPARIS (M.)
	Broussais.	MILLIEZ (P.)
	Cochin.	PÉQUIGNOT (H.)
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	Pitié.	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine.	BOUDIN (G.)
—	CONTE (M.)	
—	KOURILSKY (R.)	
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)	
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)	
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin)	DOMART (A.)	
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)	
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)	
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)	
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)	
à titre personnel	GIBERTON (A.)	
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)	
Clinique néphrologique (Necker)	HA'NBURGER (J.)	
à titre personnel	RICHET (G.)	
— —	ORONIER (J.)	
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	ROYER (P.)	
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOZZICONAGGI (P.)	
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)	
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISAUD (H.)	
à titre personnel	LESOBRE (R.)	
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)	

	MM.
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)
Clinique de pneumo-ptisiologie (Laennec).	BROUET (G.)
à titre personnel	KREIS (B.)
— —	MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice.	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie	LEDOUX-LEBARD (M.)
—	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale.	DESGREZ (H.)
à titre personnel	FISCHGOLD (H.)
— —	TUBIANA (M.)
— —	CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin).	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

2^o CHIRURGIE

Anesthésiologie.	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
— —	KUSS (R.)
— —	N...
à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)	DENOIX (P.)	
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)	
à titre personnel	BRÉHANT (J.)	
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LÉGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)

	MM.
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)
— — — (Saint-Louis)	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
à titre personnel	CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
à titre personnel	GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUQUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F.)
— — (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
à titre personnel	LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BRÉGEAT (P.)
— — (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)

C. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie	GILLOT (Cl.)	Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)	Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.) PELLERIN (P.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	{ DURAND (J.) GIRARD (Fr.) HUGELIN (A.)
Hématologie	{ BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (B.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)
Hygiène	{ BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.)	Pharmacologie	SCHMITT (H.)
Médecine légale	{ CECAL P. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.)		

C. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

MM.

Pathologie chirurgicale RUDLER (J.) Pr. s. ch.

E. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie MORICARD (R.)

Statistique médicale et épidémiologie SCHWARTZ (D.)

Néphrologie MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté M. LENA (J.)

Conseiller administratif Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque. }
Conservateur du Musée d'Histoire de la } M. le Docteur HAHN (A.)
Médecine. }

Conservateurs { Mme FORGET (F.),
Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)

Bibliothécaires { Mmes CONTET (J.),
Mlles DUROZAY (M.-F.), ROBERGE (D.),
LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

I. INTRODUCTION.

Il y aura bientôt trente années que les premiers cas de malformations congénitales frappant des enfants nés de mères ayant contracté la rubéole au cours de leur grossesse ont été publiés, d'abord en Australie, puis aux Etats-Unis, en Europe enfin, d'abord aux Pays-Bas et en Grande-Bretagne. L'attention étant éveillée, des cas français furent à leur tour signalés, d'abord par G. BLECHMANN.

Le nombre des cas augmenta rapidement, et il fallut bientôt reconnaître qu'il ne s'agissait nullement d'une coïncidence fortuite, mais bien d'une relation de causalité évidente. Simplement, l'appréciation de la fréquence des naissances de malformés varia largement d'un pays à l'autre, d'un auteur à l'autre. Dans les pays anglo-saxons, on jugea le retentissement nocif sur le fœtus comme pratiquement inéluctable, et l'on envisagea de procéder à un avortement thérapeutique chaque fois que la femme enceinte avait contracté la rubéole dans les deux ou premiers mois de la gestation.

De telles mesures ne pouvaient satisfaire notre éthique médicale ni nos conceptions humaines, et dans notre pays on objecta en premier lieu que les malformations n'étaient pas absolument certaines, à 100^o/o des naissances de mères contaminées ; en second lieu, et l'avenir devait le confirmer, la femme enceinte ayant eu un contact rubéoleux peut fort bien ne pas présenter une infection cliniquement apparente, alors que le virus n'en a pas moins pu envahir son organisme et y exercer de néfastes influences sur l'enfant in utero. La décision d'une interruption de la grossesse risquait donc de reposer sur des

données incertaines, voire erronées.

Le problème devait donc être abordé différemment. Déjà la diffusion des faits observés mit en garde les médecins d'abord, le public ensuite. Le risque encouru par une femme enceinte en contact avec un rubéoleux est universellement connu, et tous savent en tirer les conséquences pratiques qui s'imposent.

Parallèlement, on avait cherché à protéger la femme enceinte, ou le sujet fragile, en s'adressant aux gamma-globulines. Puis Outre-Atlantique, on s'orienta vers la mise au point d'un vaccin anti-rubéolique. Des vaccinations en série ont déjà été réalisées, qui semblent faire la preuve de leur efficacité.

Mais il nous a paru beaucoup plus intéressant encore de prendre connaissance des techniques de sérodiagnostic qui permettent d'établir si un sujet donné se trouve immunisé par une rubéole antérieurement contractée, connue ou non. Et ce ne serait que dans le cas contraire qu'une vaccination devrait être envisagée.

Il semble en effet peu logique de disposer d'une vaccination sans auparavant préciser les sujets qui en sont justiciables. C'est pourquoi il nous a paru intéressant de faire une manière de mise au point du problème, en rappelant d'abord la succession des travaux qui ont abouti à la technique de la recherche de l'immunité, par le moyen actuellement de l'inhibition de l'hémagglutination appliquée au virus de la rubéole ; technique bien mise au point, mais déjà modifiée et améliorée. L'intérêt et le but du sérodiagnostic de la rubéole seront définis, les techniques, décrites ; nous verrons alors quelles sont les indications du sérodiagnostic et comment se fait l'interprétation des résultats. Et nous terminerons en évoquant quelques perspectives d'avenir, concernant d'une part, la recherche systématique de l'immunisation, d'autre part les applications de la vaccination antirubéolique.

Il est certain que déjà un grand nombre de naissances d'enfants malformés est évité ; il est non moins certain que la diffusion du sérodiagnostic et la généralisation de la vaccination lorsque l'immunisation n'a pas eu lieu ou a disparu, vont encore faire régresser la proportion des accidents. L'intérêt à la fois médical, social, économique et familial de cette régression n'a évidemment pas besoin d'être souligné.

II. HISTORIQUE.

A-t-on vraiment le droit de parler d'Histoire pour des faits qui ne remontent qu'à une trentaine d'années, lorsqu'il s'agit des malformations fœtales de cause rubéolique, et à quelques années seulement lorsqu'il s'agit de la mise au point d'un séro-diagnostic, puis de la préparation d'un vaccin contre la rubéole ?

Il est cependant intéressant de rappeler les travaux publiés en adoptant un ordre chronologique qui permet d'apprécier la progression des efforts, et leurs résultats.

C'est autour de la découverte du pouvoir tératogène du virus de la rubéole que se sont cristallisées les recherches.

C'est en 1941 que GREGG à la lumière de plusieurs observations signalait, le premier, les malformations polymorphes, mais en particulier oculaires, sous forme de cataracte congénitale, susceptibles de frapper le fœtus. Ces faits ont été rapidement confirmés, mais en particulier les travaux méthodiques et expérimentaux de MANSON LOGAN et LOY (1960) de LUNDSTROM, en 1962, devaient balayer les derniers doutes permis. De multiples statistiques permettent aujourd'hui de calculer le risque tératogène avec toute la précision souhaitable, nous y reviendrons.

Aux Etats-Unis, une épidémie massive de rubéole a été suivie en 1964 d'une autre épidémie, celle qui concerne ce que l'on appelle maintenant les rubéoles congénitales. Leurs particularités anatomocliniques sont aujourd'hui

bien précisées ; le grave retentissement qu'elles exercent sur le développement normal de l'enfant explique que l'on ait recherché des méthodes efficaces et facilement applicables de prophylaxie, test de l'immunité, vaccination.

MAC CRACKER, MAC DONALD ont en 1963 publié toute une série d'études sur l'épidémiologie et la prophylaxie de la rubéole en Grande-Bretagne. Mais on n'avait pas découvert le pouvoir hémagglutinant du virus de la rubéole (ce qui ne date que de 1967 grâce aux travaux de J.P. STEWART, PARKMAN, HOPPS, DOUGLAS, HAMILTON et H.M. MEYER) ; auparavant la détection des anticorps sériques antirubéoleux nécessitait la mise en œuvre de techniques longues et délicates : la séroneutralisation, (WELLER et NEVA 1962, PARKMAN et MUNDON 1964) ; la fixation du complément (SEVER 1965), fluorescence (BROWN 1964). Avec cette découverte récente qu'est la technique d'inhibition de l'hémagglutination, appliquée au virus de la rubéole, le diagnostic d'une éruption rubelliforme mais douteuse, l'établissement de l'état immunitaire d'un sujet donné, mais aussi d'une population donnée vis-à-vis de la rubéole, sont devenus possibles. Avant 1967 et cette mise au point, les travaux reflètent bien le souci permanent que continuait de représenter le pouvoir tératogène de la rubéole. En 1964 PLOTKIN montrait comment les acquisitions virologiques permettaient de mieux aborder le problème de la rubéole chez la femme enceinte. J. CAMBIER la même année 1964 faisait une mise au point des notions épidémiologiques et prophylactiques de la rubéole. TARTAKOW l'année suivante, se fondant sur d'importantes statistiques, établissait la réalité et les limites du pouvoir tératogène de la rubéole maternelle pour le fœtus. Dès 1965 SAVER, HUEBNER et CASTELLANO décrivaient la réaction de fixation du complément dans la rubéole et insistaient sur l'importance d'un diagnostic sérologique de la maladie, si souvent atypique. A nouveau le retentissement tératogène de la rubéole de la femme enceinte était décrit en 1965 par HORSTMANN, tandis que BELLANTI utilisait le terme de "rubéole congénitale" pour décrire les différentes malformations ainsi provoquées. ALFORD jr toujours en 1965 publiait le résultat de ses recherches sur les anticorps de la rubéole congénitale ; STEWART et collaborateurs ayant mis au point le test de l'inhibition de l'hémagglutination du virus rubéoleux (1967), PEETERMANS et HUYGELEN en proposaient bientôt une variante en

utilisant les hématies de pigeon. Et tandis que COOPER et KRUGMAN revenaient sur les manifestations cliniques de la rubéole congénitale et néonatale, contractée après la naissance, A. BOUE décrivait la technique du sérodiagnostic de la rubéole et en indiquait les résultats et les avantages. ROSSIER en 1968 précisait la valeur du test d'inhibition de l'hémagglutination dans le diagnostic de la rubéole chez une femme enceinte. RAWLS DESMYTER et MELNICK en 1968 également montraient le parallélisme entre le sérodiagnostic et l'atteinte du fœtus dans la rubéole maternelle. Dans sa thèse, soutenue à Paris en 1968, puis dans une étude détaillée, J. JAMI établissait la fréquence de l'immunité contre la rubéole dans une population féminine donnée, avec déduction du risque de rubéole congénitale menaçant le fœtus, la technique d'inhibition de l'hémagglutination appliquée au virus de la rubéole a été décrite également en 1968 par CANIVET, PERIES, THOMAS et GUILLEMAIN ; dans un commentaire des faits médicaux récents, L. ROUQUES en 1969 a exprimé les indications et l'interprétation du sérodiagnostic de la rubéole, tandis que COOPER, MATTERS et collaborateurs publiaient leur expérience avec une technique modifiée d'hémagglutination.

Ajoutons que les auteurs français n'ont pas cessé de témoigner de l'intérêt pour ces recherches, et aussi d'y participer ; R. DEBRE et A. BOUE à l'Académie de Médecine ont montré où en était la prévention de la rubéole, tandis que FRIBOURG BLANC précisait les indications du sérodiagnostic et l'interprétation de ses résultats.

III. INTERET ET BUT DU SERO-DIAGNOSTIC.

Dans une communication à l'Académie de Médecine, le 18 juin 1968, R. DEBRE et A. BOUE rappelaient que la culture du virus de la rubéole présente de très grandes difficultés. Par contre, la réaction d'inhibition de l'hémagglutination permet d'affirmer à une femme enceinte soumise à la contagion qu'elle est immunisée et n'a rien à redouter, ou au contraire qu'elle est réceptive et doit prendre des précautions. Nous verrons qu'en France, à l'âge de 20 ans, 9 femmes sur 10 sont immunisées par une rubéole antérieure, apparente ou non ; mais l'application systématique de la réaction es recommandée pour les femmes entrant dans une carrière où la contagion peut les atteindre : jardinières d'enfants, personnel des écoles, infirmières. Toute femme réceptive devra être éloignée du milieu épidémique pendant la période où elle est susceptible d'être enceinte. En juin 1968 R. DEBRE déclarait que la vaccination contre la rubéole n'était pas encore au point. H.M. MEYER jr et P.D. PARKMANN pratiquant l'épreuve de l'inhibition de l'hémagglutination la considèrent indiquée chaque fois qu'il est nécessaire de savoir si un sujet est ou non immunisé contre la rubéole. Cette épreuve est donc à pratiquer chez les femmes qui désirent un enfant ; elles savent ainsi si elles peuvent ou non pendant leur grossesse contracter la rubéole aux conséquences si graves pour leur enfant. La réaction ne demande que trois heures ; lorsque l'inhibition se produit c'est que le sujet possède des anticorps, et donc est immunisé.

A. BOUE définissait comme suit le sérodiagnostic de la rubéole. Celui-ci a pour but de montrer si le sérum

d'une mère prélevé dans la semaine qui suit l'éruption révélatrice de la maladie chez l'enfant source de contagé, renferme des anticorps contre le virus de la rubéole ; dans l'affirmative, ces anticorps sont le témoignage d'une immunité ancienne, et l'on peut rassurer la mère. Une réponse négative quant à la présence d'anticorps dans le sérum signifie seulement l'absence l'immunité au moment du prélèvement. Un deuxième prélèvement doit être fait quatre semaines plus tard. S'il n'y a toujours pas d'anticorps, on peut affirmer l'absence d'infection rubéolique. Si des anticorps ont fait leur apparition, il y a lieu de considérer qu'une infection rubéolique, apparente ou inapparente a bien été contractée.

A priori, on est en droit de se demander pourquoi il faut faire appel au laboratoire pour confirmer si une femme a déjà contracté ou non une rubéole, et donc si elle est ou non immunisée contre cette infection.

Le sérodiagnostic est justifié pour les raisons suivantes :

- le diagnostic clinique n'est pas toujours facile ;
- la rubéole est souvent inapparente, tout en ayant été suffisante pour immuniser le sujet qui en a été atteint ;
- une rubéole ayant eu lieu, dans l'enfance en particulier, on risque d'ignorer s'il y a ou non immunisation actuelle ;
- la rubéole gravidique risque d'être tératogène ;
- l'épidémiologie comme la protection conférée par la maladie n'obéissent évidemment pas à des lois strictes : il sera donc intéressant d'établir l'état immunologique contre la rubéole dans la population féminine en âge de procréer.

Ces cinq points nous semblent mériter d'être repris en détail :

1. **Le diagnostic de rubéole n'est pas toujours facile**, et il risque d'être erroné, dans un sens ou dans l'autre : une éruption atypique est prise à tort pour une rubéole et le sujet est considéré à tort également comme immunisé ; inversement une rubéole réelle n'est pas considérée comme telle et aucune protection n'est exercée à son égard, le malade n'est pas jugé immunisé contre la maladie. J. JAMI a tout récemment indiqué que le diagnostic clinique de rubéole est souvent erroné. Ce fait a été clairement établi grâce aux techniques virologiques développées après 1950 : elles ont permis d'isoler de nombreux virus qui ne sont pas l'agent étiologique de la rubéole, et cela au cours

même d'éruptions rubéoliformes : les travaux de KIBRICK, publiés en 1964 l'ont bien établi.

Par ailleurs, S.A. PLOTKIN a publié en 1964 le résultat de son expérience sur les ressources de la virologie pour déceler ou prévenir la rubéole chez la femme enceinte. Ses recherches ont porté chez des sujets ayant été en contact avec des malades atteints de rubéole, au cours d'une épidémie ou ayant présenté eux-mêmes une maladie évoquant la rubéole.

Les prélèvements rhinopharyngés obtenus pendant la première semaine qui suit l'éruption, et plus spécialement pendant les premiers jours, ont souvent été positifs. Le diagnostic sérologique a été possible en utilisant du sérum prélevé lors de la rubéole aigüe et chez des convalescents. Dans quelques cas il a été possible d'objectiver une élévation du taux des anticorps lorsque le premier sérum a été prélevé deux semaines après l'éruption. PLOTKIN n'avait alors à sa disposition que des méthodes longues et délicates ; mais il les jugeait intéressantes parce que le diagnostic clinique de rubéole est souvent difficile, en particulier dans les cas sporadiques. SABIN, GUTEKUNST, ont montré que l'exanthème qui accompagne la Coxsackie A, l'infection par ECHO, par adénovirus, n'est souvent pas différenciable de celle de la rubéole. Et même au cours d'épidémies reconnues, il existe souvent des cas bénins, atypiques, qui posent de difficiles problèmes diagnostiques. Certes, une éruption infectieuse modérée a peu de retentissement clinique ; mais il y a les toujours possibles complications, et surtout, lorsque la maladie se produit chez une femme enceinte, l'importance de son diagnostic n'est plus simplement théorique, mais pratique, voire vitale.

Les recherches de PLOTKIN ont abouti aux conclusions suivantes concernant les indications du recours aux ressources de la virologie - et à ce moment il ne s'agissait que des difficiles méthodes d'isolement du virus ou de détermination d'une élévation du taux des anticorps (c'est dire que les indications se sont multipliées depuis que l'on dispose de la méthode simplifiée du test de l'hémagglutination) :

- pour confirmer un cas clinique typique de rubéole, lorsque la maladie survient de façon sporadique, en dehors de toute épidémie ; il faut alors exclure la possibilité d'un

autre agent pathogène responsable de la maladie constatée ;

- à fortiori, pour confirmer une rubéole sporadique dont la symptomatologie est atypique ;

- pour chercher à confirmer la notion d'une rubéole récente si le malade n'a pas été vu par un médecin au cours même de l'éruption. Les frottis de gorge ont paru à PLOTKIN positifs parfois pendant la semaine qui suit le début de l'éruption. BALSAMO cite des prélèvements positifs deux semaines après l'éruption. La sérologie est plus souvent utilisée parce que d'un intérêt plus général : les résultats de PLOTKIN incitent à penser qu'une élévation des taux d'anticorps peut être constatée si le premier prélèvement de sérum a été fait dans les deux semaines qui suivent l'éruption, et le second, deux semaines plus tard. Mais les taux varient d'un test à l'autre et il est difficile d'attribuer une élévation à l'infection intercurrente. Ce n'est que dans quelques cas que cette élévation est suffisamment nette pour qu'une infection récente puisse être évoquée ;

- pour préciser si une infection rubéolique infraclinique a eu lieu chez une femme enceinte exposée à la rubéole, en particulier si des gamma-globulines ont été administrées. On ne saurait apprécier avec exactitude la fréquence des rubéoles subcliniques : BALSAMO parle de 30 à 80% des cas, BUESCHER donne des chiffres analogues. Il semble en tout cas que ce soit un phénomène fréquent. KRUGMAN et GREEN constatent chez des enfants expérimentalement inoculés par le virus de la rubéole que l'administration préalable de gamma-globulines ne protège généralement pas contre la maladie, mais que celle-ci évolue sans exanthème assez souvent. PLOTKIN cite un cas personnel dans lequel seule la surveillance virologique a décelé l'évolution rubéolique ;

- pour établir avec plus de précision le diagnostic étiologique de certaines complications rubéoliques, purpura thrombocytopénique (WALLACE 1963), encéphalite (PAMPIGLIONE 1963). PLOTKIN a observé trois cas de purpura thrombocytopénique dans lesquels il y avait bien eu rubéole initiale : un enfant de 7 ans 1/2 présente six jours après l'éruption de rubéole un purpura thrombocytopénique ; le sérum du 6^e jour avait un taux d'anticorps de 16, celui du 34^e jour, de 128 ; un enfant de 9 ans présente un purpura thrombocytopénique 14 jours après le début de l'exanthème, le sérum prélevé ce jour donnait un taux de 16 ; au 37^e jour, de 64 ; un enfant de 5 ans présente au

17^e jour après l'éruption rubéolique un purpura thrombocytopénique : le taux des anticorps sériques sera de 128 pour le premier prélèvement, de 128 encore pour le prélèvement de sérum fait le 38^o jour. Il devient donc possible, par le sérodiagnostic, d'établir un diagnostic rétrospectif de rubéole en mettant en évidence des taux élevés d'anticorps antirubéoliques dans le sang des enfants antérieurement atteints par la maladie.

Ces recherches sont surtout intéressantes pour les cas sporadiques, mais elles sont applicables également au cours d'épidémies pour les sujets à protéger, les femmes enceintes surtout. PLOTKIN terminait son étude, publiée en octobre 1964, en montrant les inconvénients des méthodes alors utilisées : essentiellement, le long laps de temps écoulé entre deux titrages. Lorsqu'il s'agit alors de prendre une décision chez une femme enceinte, on ne dispose guère que de trois ou quatre semaines de délai, des avortements thérapeutiques ont ainsi été pratiqués aux Etats-Unis avant que ne revienne la réponse virologique. Et cet auteur indiquait qu'heureusement plusieurs techniques étaient en cours d'Etude qui allaient bientôt réduire les délais, simplifier les tests et permettre l'extension des indications.

2. La rubéole est souvent inapparente ; ou bien elle est méconnue chez une femme enceinte, et elle est sans doute responsable d'un certain nombre de ces rubéoles congénitales qui sont encore trop souvent observées ; ou bien elle a conféré une immunisation satisfaisante, mais ignorée. JAMI insistait récemment sur la fréquence des formes inapparentes et évoquait les travaux de KRUGMAN en 1953 : des sujets ont été expérimentalement inoculés par injection intra-musculaire de sécrétions pharyngées de rubéoleux ; ils ont contracté une maladie inapparente, ne se traduisant que par l'élévation du taux des anticorps. L'étude épidémiologique de la maladie naturelle faite par HORSTSMANN en 1965, par WELLER et collaborateurs la même année, l'a démontré : la fréquence de l'infection inapparente est très grande et dépasse probablement 50^o/o.

3. Il n'est donc pas possible d'affirmer ou d'infirmer l'immunisation contre la rubéole uniquement d'après les anamnétiques. La plupart des sujets interrogés ne savent plus s'ils ont ou non contracté la maladie dans leur enfance. Et s'ils répondent par la négative, il n'est pas exclu qu'ils aient eu naguère ou récemment un contact infectieux suffisant pour qu'ils aient contracté une rubéole demeurée infra-clinique, inapparente, ou atypique, donc non diagnostiquée, mais pouvant néanmoins être immunisante.

4. La rubéole de la femme enceinte est souvent tératogène pour le fœtus in utero, mais elle ne l'est pas à 100^o/o, et on ne peut qu'hésiter à décider d'un avortement thérapeutique. L'appréciation de la fréquence des enfants nés malformés varie beaucoup d'une statistique à l'autre. LUNDSTROM en 1962 réunissant les résultats de quinze études, arrivait aux chiffres suivants :

33^o/o de malformations congénitales lorsque la rubéole avait lieu dans le premier mois de la grossesse ;

25^o/o dans le second mois ;

9^o/o dans le troisième mois ; 4^o/o dans le quatrième mois.

RAWLS cite dix femmes ayant eu un avortement thérapeutique pour rubéole gravidique ; chez neuf fœtus sur dix on a retrouvé le virus de la rubéole.

Une étude pratiquée en Angleterre sous l'égide du Ministère de la Santé publique en 1960 par MANSON, LOGAN et R. LOY est arrivée à la conclusion que pour les femmes ayant contracté une rubéole pendant les douze premières semaines de la grossesse, le risque de mettre au monde un enfant vivant malformé est de 15,8^o/o contre 2,3^o/o chez les témoins sans notion de rubéole. Le risque d'avortement et de mort fœtale est également accru : 9,5^o/o en cas de rubéole, contre 4,8^o/o chez les témoins. Enfin, chez les enfants nés de mères ayant eu une rubéole gravidique pendant les seize premières semaines de la grossesse, on a constaté dans 30^o/o des cas une surdité congénitale diagnostiquée à l'âge de 3 à 5 ans : surdité unilatérale dans la moitié des cas.

M.D. SHERIDAN a étudié les suites lointaines pour les enfants nés entre 1950 et 1952 de mères qui avaient contracté la rubéole au cours des seize premières semaines de leur grossesse. L'enquête publiée en 1964 porte sur 297 cas : il y avait eu 11 avortements, 11 mort-nés, et 16 décès

avant l'âge de deux ans : soit 259 enfants actuellement survivants, mais des renseignements précis n'ont été obtenus que dans 227 cas. Pour ces derniers, SHERIDAN trouve des anomalies majeures dans 150/o des cas ; le plus souvent plusieurs malformations se trouvent associées. Des anomalies mineures associées ou isolées ont été constatées dans 160/o des cas.

Les malformations majeures concernent essentiellement les yeux, les oreilles, le cœur.

En cas d'atteinte oculaire, il s'agit de rubéole ayant frappé la femme enceinte de la première à la neuvième semaine de la grossesse ; ce qui a provoqué dans sept cas une cataracte, dont trois atteintes bilatérales, toujours associée à une cardiopathie congénitale, ou à une atteinte de l'appareil auditif ; la série comporte deux cas de cécité et sept cas de strabisme dans lesquels le rôle de la rubéole ne saurait être affirmé avec certitude.

Les malformations de l'oreille se manifestent surtout sous la forme d'une atteinte de l'audition, présente dans 190/o des enfants. Dans la moitié des cas la surdité était bilatérale et importante, nécessitant une rééducation ; dans l'autre moitié, l'atteinte auditive a été plus modérée, elle ne s'est pas opposée à une scolarité pratiquement normale, souvent grâce au port de prothèses. La rubéole était survenue dans les quinze premières semaines de la grossesse. A ces troubles auditifs se sont ajoutés des malformations portant sur le pavillon de l'oreille, les yeux, ou le cœur.

Les malformations cardiaques enfin sont vues lorsque la rubéole a été contractée pendant les douze premières semaines de la grossesse. Enfin cette statistique fait encore état de 14 cas de malformations majeures et de 18 souffles cardiaques dont l'organicité et la responsabilité de la rubéole sont difficiles à affirmer, mais ils ont été souvent associés à d'autres anomalies.

Le niveau mental établi à l'aide de différents tests a toujours paru normal, la scolarité a eu lieu dans de bonnes conditions chaque fois que l'état physique le permettait. SHERIDAN conclut que s'il ne faut pas attribuer trop de malformations courantes à la seule rubéole, il faut toujours penser à cette étiologie lorsque la maladie est survenue dans les quinze premières semaines de la grossesse.

4. **Epidémiologie, protection, immunité dans la population.** La maladie est certainement contagieuse, et une récente étude anglaise a été publiée, basée sur le mode de diffusion de la rubéole dans 506 familles à partir de 510 cas primaires ; dans quatre familles, la maladie a été introduite simultanément par deux sujets tombés malades le même jour.

Dans ces 506 familles, 1.704 personnes ont été soumises à la contagion ; presque tous les sujets contaminés appartenaient à la catégorie des individus sans antécédents connus de rubéole. La durée d'incubation est de 13 à 17 jours. Parmi les 14 enfants de moins de six mois soumis au contagage, il n'y a eu aucune contamination. Il semble donc que la rubéole soit exceptionnelle avant l'âge de six mois, à moins d'une contamination par voie transplacentaire à partir d'une rubéole reconnue, ou latente, de la mère. Une rubéole latente, infraclinique, survenant dans les premiers mois de la grossesse peut donc exercer elle aussi un pouvoir tératogène. La rubéole des six premiers mois de la vie reste exceptionnelle, mais sa fréquence croît rapidement avec la seconde enfance, pour atteindre son maximum avant l'âge de 10 ans. Chez les enfants, les deux sexes sont également atteints. La rubéole est rare chez l'adulte, mais plus fréquente chez la femme que chez l'homme ; entre 17 et 44 ans, la maladie est dix fois plus fréquente dans le sexe féminin que dans le sexe masculin. Dans cette tranche d'âge, l'incidence est de 3,70/o des femmes exposées, mais elle s'élève à 5,50/o chez les femmes n'ayant pas d'antécédent connu de rubéole. On peut donc dire qu'une femme exposée au contact d'un rubéoleux a 4 chances sur 100 de contracter la maladie, risque un peu plus faible s'il y a des antécédents de la rubéole, un peu plus élevé en l'absence de ces antécédents.

On a cherché à protéger tout sujet ayant eu ou devant avoir un contagage infectant par l'**administration de gamma-globulines** : mais rien de bien net ne s'est dégagé de telles expériences. J.C. MAC DONALD indique qu'en Grande-Bretagne entre 1954 et 1961 on a cherché à prévenir la rubéole chez les femmes enceintes en administrant 16.121 doses de gamma-globulines ; des renseignements ont pu être obtenus sur l'efficacité de ces doses dans 14.054 cas. L'incidence de la maladie dans les 28 jours suivant un contagage familial a atteint 1,480/o des cas après une dose de 750mg ; dans 1,130/o après une dose de 1.500

mg. Les taux correspondants après un contage accidentel ont été de 0,34^o/o et 0,22^o/o. Si l'on ne tient pas compte de la dose administrée, on arrive à une incidence de 1,27^o/o après contage familial chez les femmes protégées par les gamma-globulines. C'est un taux très inférieur à celui des femmes non traitées et soumises à un contage familial, puisque dans ce cas la fréquence minimale a été de 3,7^o/o. Sans être définitivement prouvée, l'efficacité préventive de l'injection de gamma-globulines paraît réelle. Malheureusement la portée sociale de cette protection a été très modérée : les 13.000 doses distribuées ont prévenu au plus cinquante embryopathies rubéoliques, ce qui est un chiffre bien faible en regard des 100.000 enfants nés porteurs de malformations congénitales majeures dans la même période en Angleterre.

La prescription de gamma-globulines, si son incidence sociale est faible, a une portée directe réelle, et doit être adoptée par le médecin consulté par une femme enceinte ayant contracté la rubéole au début de sa grossesse ou même n'ayant eu que de simples contacts infectants, sans maladie apparente. Cela à condition évidemment d'agir dans les deux premiers mois de la grossesse. Enfin l'immunisation préventive des petites filles dans l'enfance est apparue comme une mesure éminemment souhaitable après ces diverses recherches statistiques.

Actuellement, la position est donc la suivante : il n'est pas toujours facile de diagnostiquer une rubéole ; on ne peut donc pas affirmer qu'il y a immunisation ; le péril tératogène se monte à environ 15^o/o des grossesses compliquées de rubéole, mais la gravité des malformations est très importante. Il reste donc à connaître la fréquence de l'immunité contre la rubéole dans la population aux différentes tranches d'âges.

Depuis que l'on dispose de la technique simplifiée de titrage des anticorps sériques spécifiques inhibant l'hémagglutination, et que nous verrons plus loin en détail, il a été possible de procéder à des études épidémiologiques de la rubéole dans une population étendue. C'est ce qu'a fait J. JAMI chez 1.049 femmes enceintes suivies régulièrement à la Maternité Baudelocque à Paris en 1965-1966. Ont été considérées comme dépourvues d'immunité les femmes dont le titre en anticorps était inférieur à 10 : c'est-à-dire dont le sérum dilué au 1/10 n'inhibe pas

l'hémagglutination. Dans ces conditions, 89⁰/o des femmes examinées étaient immunisées. Autrement dit, 11⁰/o des femmes examinées sont susceptibles de contracter la rubéole au cours de la grossesse. L'intervalle de confiance pour le risque est compris entre 9⁰/o et 13⁰/o. JAMI a de plus cherché à établir le risque d'infection selon l'âge des femmes, en groupant celles-ci en groupes de 16 à 20 ans, de 21 à 25 ans, de 26 à 30 ans, de 31 à 35 ans.

Le pourcentage des femmes non immunisées dans chaque tranche d'âges ne diffère pas du pourcentage général. Et on ne constate pas de différence significative de ce pourcentage dans les deux tranches d'âges extrêmes.

Les titres d'anticorps ont varié de moins de 10 à 320. De 16 à 20 ans, 11⁰/o ont été considérées comme négatives ; de 21 à 25 ans, 10⁰/o ; de 26 à 30 ans, 12⁰/o et de 31 à 35 ans, 9⁰/o. Sur ces 1.049 femmes, 11⁰/o soit 112 étaient donc exposées à contracter une rubéole au cours de leur grossesse. Chiffre maximum d'ailleurs étant données les conditions des examens.

IV. TECHNIQUES.

Jusqu'en 1967 et la mise au point par STEWART, PARKMAN, HOPPS, DOUGLAS, HAMILTON et MEYER, d'une technique basée sur la découverte du pouvoir hémagglutinant du virus de la rubéole, les moyens de détecter et de doser les anticorps sériques antirubéoleux exigeaient du temps et des manipulations délicates : on comprend ainsi que ce n'est qu'à partir du moment où la technique d'inhibition de l'hémagglutination a pu être appliquée au virus de la rubéole que des recherches en grande série sur l'état d'immunisation d'une population donnée ont pu être envisagées et réalisées.

Avant cette méthode, on utilisait en effet : la séro-neutralisation (WELLER, PARKMAN) ; la fixation du complément (SEVER, HUEBNER) ; la fluorescence (BROWN et MAASAB).

Depuis la découverte de l'hémagglutination et de son inhibition, nous disposons d'une méthode sérologique, simple, précise, qui permet de mettre en évidence les anticorps antirubéoliques, d'en vérifier la présence dans le sérum du sujet à examiner, et d'en établir le taux. Le test initial a été décrit par STEWART et collaborateurs, puis il a été modifié par PEETERMANS et HUYGELEN ; il permet actuellement entre autres applications de diagnostiquer la nature rubéolique d'une éruption plus ou moins atypique, chez une femme enceinte ou dans son entourage, chez ses enfants surtout ; il est également possible par ce moyen de déterminer l'état immunitaire d'une population donnée vis-à-vis de la rubéole : deux ordres de renseigne-

ments également précieux au regard du problème important et persistant des embryopathies rubéoliques.

M. CANIVET, PERIS, M. THOMAS et B. GUILLEMAIN ont publié en 1968 les résultats d'une étude de l'état immunitaire de la population de femmes enceintes fréquentant la Maternité de Baudelocque à Paris ; nous en avons donné plus haut les indications générales. Voici la technique utilisée :

l'antigène hémagglutinant est un antigène produit sur la lignée cellulaire de hamster doré BHK 21, traité par la suite selon la méthode que NORRBY applique à la préparation de l'antigène morbillieux. Cet antigène se présente sous l'aspect d'une poudre lyophilisée (Société de Recherche et Industrie thérapeutiques, Dr ESMIEU) ;

Le diluant est le tampon dextrose-gélatine-véronal ajusté à pH 7,2 à 7 ;

les globules rouges utilisés proviennent de sang de pigeons adultes saignés par voie intracardiaque. Le sang est conservé à 4°C dans un volume égal de solution d'Alsever. Au moment de son utilisation, la suspension d'hématies est centrifugée pendant cinq minutes, à 3.000 tours par minute et le culot de globules rouges est resuspendu dans le tampon ; on fait trois lavages successifs dans le tampon, puis on prépare dans la même solution une suspension-mère de globules rouges à 50⁰/o. On utilise une suspension de globules rouges à 25⁰/o dans la solution tampon pour les titrages de l'antigène hémagglutinant et les tests d'inhibition de l'hémagglutination ;

préparation des sérums : il faut éliminer d'éventuelles agglutinines non spécifiques, aussi les sérums à tester subissent-ils une adsorption sur la solution-mère de globules rouges de pigeons pendant une heure à 4°C : 0,4ml de sérum à doser dilué au 1/2 dans du tampon pour 0,05ml de la suspension-mère d'hématies. Les éventuels inhibiteurs non spécifiques de l'hémagglutination présents dans les sérums sont éliminés par adsorption sur du kaolin à 25⁰/o dans un tampon phosphate à pH 7,0 pendant vingt minutes à la température du laboratoire : 0,2ml de sérum non dilué pour 1,2ml de suspension de kaolin. Ces deux techniques d'adsorption sont efficaces, bien que dans un faible nombre de cas, l'adsorption des hémagglutinines non spécifiques a été incomplète, avec persistance d'une légère agglutination dans le sérum témoin : sérum plus solution de globules rouges à 0,25⁰/o en l'absence d'antigène ; **test d'inhibition d'hémagglutination** : SEVER a mis au point une microtechnique que nous résumerons ici :

un titrage de l'antigène est pratiqué avant chaque test. Quatre unités hémagglutinantes contenues dans 0,025ml d'antigène sont mélangées à 0,025ml des dilutions à base 2 des sérums ; après une heure d'incubation à la température du laboratoire 0,025ml de la suspension de globules rouges de pigeon à 0,25⁰/o est ajouté ; la lecture est faite après

une heure à 40°C ; les résultats ne sont nullement modifiés si l'incubation à 40°C est prolongée pendant 24 heures. Le test de STEWART exige, pour être valable, le contrôle de deux facteurs : le test doit s'effectuer à un pH de 7 à 7,4 car l'utilisation d'un pH acide entraînerait une certaine proportion de réponses faussement positives. M. CANIVET et ses collaborateurs se sont toujours maintenus à un pH entre 7 et 7,2 ; autre impératif à respecter, la quantité de kaolin nécessaire à l'adsorption de inhibiteurs non spécifiques doit être au moins égale à 0,6 ml d'une suspension à 110/o pour 0,2ml de sérum : condition à exiger pour éviter des réactions faussement positives.

PEETERMANS et HUYGELEN ont modifié le test initial de STEWART qui s'effectue en employant des hématies de poussins âgés d'un jour. Ces animaux ne sont pas toujours facilement à la disposition d'un laboratoire ; c'est pourquoi les auteurs belges ont essayé des hématies de différents animaux adultes. La sensibilité des titrages a été la même pour les hématies de poussins d'un jour et pour les hématies de pigeons adultes qui ont été retenus, parce que faciles à se procurer. Les hématies d'autres animaux n'ont pas été satisfaisantes ; certaines, telles celles de poules adultes, ne sont pas agglutinables, et d'autres, telles celles d'oies, ne sont pas aussi sensibles.

L.Z. COOPER enfin vient avec ses collaborateurs de publier une expérience avec une technique modifiée de titrage de l'inhibition de l'hémagglutination des anticorps antirubéoliques : il s'agissait pour ces auteurs d'éliminer une cause de réponses faussement positives imprévisibles, du fait de la présence d'inhibiteurs sériques non spécifiques de l'hémagglutination. Cette modification a consisté au pré-traitement du sérum non plus avec une suspension de kaolin comme précédemment, mais avec une solution de chlorure de manganèse et d'héparine sodique. La technique a paru plus sensible, plus rapide, mieux adaptée, et utilisable même par un personnel moins spécialisé ; pour COOPER, cette modification lève les dernières barrières

qui s'opposaient à la diffusion large de la méthode, pour établir le diagnostic de rubéole au laboratoire. De plus, son application avec le 2-mercapto-ethanol augmente la marge d'un diagnostic rétrospectif exact d'une rubéole récente. Les résultats obtenus par COOPER, et par ailleurs par FELDMAN, par SEDWICK, par DOLD (1968) permettent les conclusions suivantes :

- avec cette méthode modifiée, les réponses faussement positives de séfums ne contenant pas d'anticorps antirubéoleux sont éliminées, de même que des titres faussement élevés en présence d'un taux d'anticorps bas ;
- le test est plus facile, plus rapide ; les réactifs peuvent être préparés plus aisément et plus vite, ils sont de manipulation plus commode ;
- il est facile de mettre le personnel au courant de cette technique ; on pourra donc disposer des moyens de demander ce renseignement à la plupart des laboratoires ;
- l'emploi du 2-mercaptoethanol dans ce test va en étendre les possibilités en permettant d'obtenir un diagnostic
- l'emploi du 2-mercaptoethanol dans ce test va en étendre les possibilités en permettant d'obtenir un diagnostic les réponses sont positives à 100⁰/o, lorsque le prélèvement a eu lieu de 4 à 8 jours après l'éruption, les réponses sont positives dans 75⁰/o des cas ; dans 23⁰/o des cas lorsque le sérum est prélevé 9 à 15 jours après l'éruption, dans 8⁰/o des cas lorsque le sérum est prélevé un mois après l'éruption, et dans aucun cas lorsque le prélèvement a eu lieu de un mois à cinq ans après l'éruption rubéolique. La recherche systématique de l'immunisation des enfants permettra bientôt selon COOPER de procéder à une vaccination par le virus atténué chez tous les sujets négatifs ; et aussi de vacciner les femmes non immunisées avant qu'elles ne deviennent enceintes.

V. INDICATIONS ET INTERPRETATION DU SERO-DIAGNOSTIC.

Il est intéressant de noter les réactions des auteurs qui ont mis au point des techniques pratiques de séro-diagnostic de la rubéole, et qui dans l'ensemble ne leur trouvent que des avantages, et celles des auteurs dont le rôle sera de demander au laboratoire ce renseignement et de l'interpréter.

Les premiers sont favorables à 100^o/o à cette méthode et la jugent pratiquement infallible, les autres formulent des restrictions davantage en rapport avec la position à laquelle nous a habitué la clinique humaine, toute de nuances, d'incertitudes et de réponses plus individuelles que générales. SEVER, PEETERMANS et HUYGELEN, avaient démontré que dans un sérum donné, le titre des anticorps inhibant l'hémagglutination est parallèle à celui des anticorps neutralisant le virus de la rubéole. Il était donc possible d'effectuer des enquêtes immunologiques dans une population choisie en utilisant le test de STEWART. CANIVER et ses collaborateurs ont obtenu un pourcentage de 82^o/o de résultats positifs chez des femmes enceintes ; BOUE appliquant ce même test à un groupe de femmes enceintes arrive à la proportion de 93^o/o de réponses positives. La différence de pourcentage n'est pas significative au seuil 0,01, compte tenu de l'échantillonnage.

HALONEN en 1967 a procédé à une étude similaire sur les sérums de femmes dans la région d'Atlanta : il a obtenu un pourcentage de réponses positives de 80 à 90^o/o. SCHIFF avec la technique de

séroneutralisation constate que 17.50/o seulement de jeunes femmes à l'âge de la procréation ne portent pas d'anticorps antirubéoliques.

Dans une population de femmes de 16 à 30 ans, PEETERMANS et HUYGELEN retrouvent dans 890/o des cas la présence d'anticorps inhibant l'hémagglutination.

J. JAMI en 1968 a établi la fréquence de l'immunité contre la rubéole chez 1.049 femmes enceintes. Ici encore le taux des femmes dépourvues d'anticorps protecteurs a été de 110/o. Pour cet auteur, ont été considérés comme négatifs les sérums dont le titre est inférieur à 10 ; et la discussion des résultats ainsi obtenue mérite d'être faite : en fixant à 10 la limite des réponses considérées comme positives, c'est-à-dire en faisant débiter l'examen par la dilution du sérum au 1/10, on méconnaît certainement l'existence d'anticorps à des titres très bas, inférieurs à 10 : certains sérums considérés comme négatifs par la méthode de l'inhibition de l'hémagglutination neutralisent pourtant le développement du virus de la rubéole en cultures cellulaires, quand ils ne sont dilués qu'au 1/2, alors que le titre neutralisant est de 2. Il semble donc préférable de faire débiter le titrage des anticorps inhibant l'hémagglutination à une dilution du sérum au 1/4.

Autre constatation surprenante devant les statistiques obtenues, l'identité du pourcentage d'immunisations contre la rubéole chez les femmes testées, avant l'âge de 20 ans et après l'âge de 30 ans : comme si la rubéole ne survenait que très rarement chez l'adulte entre l'âge de 16 ans et l'âge de 35 ans. Le risque d'infection foetale serait donc très faible. Mais cette interprétation est discutée par J. JAMI pour qui il est probable au contraire que l'immunité soit beaucoup plus fréquente chez les femmes de plus de 30 ans ; toutefois, comme la maladie est beaucoup plus lointaine, au fur et à mesure que l'âge augmente, des titres inférieurs à 10 et faussement considérés comme négatifs doivent être de plus en plus nombreux lorsque l'âge s'élève.

Reste à savoir si cette immunité faible, inférieurs à 10, est ou non en mesure de protéger l'enfant in utero, si la virémie est ou non suffisante pour avoir une action tératogène. GIVAN en 1965 a posé le problème, mais sans le résoudre. Cependant BRODY en 1965 a publié une

observation qui semble en faveur de la persistance de la virémie chez des sujets ayant été infectés bien des années auparavant. BRODY a observé dans une population géographiquement isolée, soumise pour la première fois depuis 22 ans à une épidémie de rubéole que les rapports entre rubéoles cliniquement apparentes et rubéoles inapparentes augmentent avec l'âge ; toutefois, à partir de 22 ans, ce qui correspond à des sujets assez âgés pour avoir vécu lors de l'épidémie précédente, une conversion sérologique s'est produite dans tous les cas étudiés, mais sans qu'il y ait eu de manifestations cliniques correspondantes. On peut alors admettre que ces sujets étaient dépourvus d'anticorps neutralisants décelables au début de l'épidémie ; ils n'étaient donc que faiblement immunisés lorsqu'ils ont subi une seconde infection, celle-ci se déroulant sans symptomatologie clinique. JAMI considère cette interprétation comme plausible.

Puisque les enquêtes immunologiques ont été faites avec une dilution de sérum commençant au 1/10 la proportion de 110/o de sujets dépourvus d'anticorps décelables est un taux maximal ; en employant au départ des dilutions de sérum de 1/4 cette fréquence ne pourrait que diminuer.

L'épreuve consiste donc à ajouter à une suspension virale des anticorps sériques spécifiques de la rubéole, ce qui neutralise le pouvoir agglutinant. Le titre du sérum étudié est donné par l'inverse de sa dernière dilution qui inhibe encore l'hémagglutination : un titre de 640 signifie donc que le sérum dilué à 1/640 contenait assez d'anticorps pour neutraliser la quantité étalon de virus et que le sérum dilué à 1/280 n'avait plus d'effet.

Le principe de la réaction est simple, mais pour FRIBOURG BLANC sa réalisation est délicate, tous les facteurs intervenant devant être soigneusement contrôlés. La réaction ne doit donc être demandée qu'à des laboratoires qui ont une expérience étendue afin d'éviter les erreurs, et une pratique suffisamment nombreuse pour que le prix de revient soit accessible. On doit indiquer au biologiste les raisons qui motivent l'examen, son interprétation des résultats variant selon qu'il s'agit d'un enfant ou d'un adulte, d'un bilan immunologique ou d'un diagnostic clinique, d'une femme au début de sa grossesse ou non, d'une suspicion de contamination récente ou non, précise

ou vague, d'une première exploration ou d'un second examen.

Les anticorps subissent après la contamination une évolution qu'il convient de connaître afin d'interpréter correctement les résultats : au cours de l'incubation, qui dure deux semaines, le virus se multiplie et les anticorps commencent à apparaître dès les premiers jours de l'exanthème, plus ou moins tôt selon les sujets. Mais dans tous les cas, l'élévation du taux des anticorps est rapide et franche, de telle façon qu'à huit jours d'intervalle, leur taux varie au moins du simple au quadruple. Taux qui continue à monter pendant un mois environ, atteignant des titres allant de 1.280 à 10.000 suivant les individus, mais sans qu'il y ait de différence importante entre ceux qui ont eu une infection apparente ou une infection inapparente.

Le taux reste stable pendant longtemps, puis il s'abaisse lentement et tardivement, pour aboutir après des années à un niveau résiduel très stable pour un sujet donné, plus ou moins élevé selon les cas, mais toujours au moins égal à dix.

Les diverses études publiées récemment utilisant le sérodiagnostic par la méthode de l'inhibition de l'héماغlutination sont unanimes pour reconnaître cette évolution des anticorps, pour montrer qu'ils sont spécifiques, que l'immunité qu'ils traduisent est définitivement acquise et met à l'abri d'une réinfection, que celle-ci, très diffuse, est contractée le plus souvent de façon inapparente dans l'enfance, et qu'ainsi 90 à 950/o des adultes ayant des anticorps, ont une protection définitive.

Chez l'enfant comme chez l'adulte, une réaction négative, ou un titre d'anticorps inférieur à 10, font conclure à l'absence de contamination antérieure, ou à une éventuelle contamination remontant à moins de trois semaines. Si une possibilité précise de contagion datant de moins de 15 jours existe, il est indispensable de répéter l'examen huit jours plus tard. Si la contamination éventuelle remonte à plus de 15 jours, on peut affirmer qu'elle a épargné le sujet : le second examen ne devient nécessaire que chez les femmes enceintes après le quatrième mois et au cours de grossesses ultérieures. Si enfin la possibilité de contamination est permanente ou imprécisable, il faut rechercher le taux des anticorps pendant toute la période

dangereuse de la grossesse.

Si la réaction est moyennement positive, entre 10 et 640, c'est qu'il y a immunité en voie de constitution, ou anciennement acquise. Si le contact date de moins de 15 jours, les anticorps décelés correspondent à une immunité antérieure assurant la protection et l'on peut en principe rassurer la femme enceinte. Toutefois il existe une faible possibilité d'une contamination méconnue dans les semaines qui précèdent.

Théoriquement, un nouvel examen est alors nécessaire pour confirmer que le taux d'anticorps trouvé par le premier examen demeure stable. Si le contact remonte à plus de 15 jours, un second examen est toujours nécessaire. Les deux examens doivent être faits dans le même laboratoire qui aura conservé congelé un échantillon du premier sérum, sans quoi la comparaison entre les deux résultats n'aurait aucune valeur. On ne peut conclure que l'élévation des taux correspond à une infection récente que lorsque la variation est d'au moins deux dilutions ; c'est-à-dire que le second titre est le quadruple du premier.

Lorsque la réaction est fortement positive, c'est-à-dire que le titre est égal ou supérieur à 1280, la contamination peut être située entre un mois et un an plus tôt. La courbe des anticorps a atteint son maximum et il est peu probable qu'un nouvel examen objective des variations significatives. La méthode actuelle ne permet pas d'affirmer que la femme enceinte a contaminé son enfant in utero, puisque jusqu'ici on n'a pas obtenu de renseignements constants ni stables de la réaction de fixation du complément ni de la différenciation des anticorps IgG et IgM dont la proportion varierait selon le stade de l'infection.

On voudrait donc pouvoir répondre, en cas de contage infectieux, s'il y a des malformations fœtales et si celles-ci sont d'origine rubéolique. A la naissance cette distinction a un gros intérêt dogmatique. Le sang du nouveau-né possède toutes les caractéristiques immunologiques du sang maternel : les anticorps d'origine maternel sont éliminés progressivement en environ six mois, pendant ce temps l'organisme infantile n'acquiert que très lentement la possibilité de fabriquer ses propres anticorps. Et même en cas d'infection in utero, les titres d'anticorps

vont d'abord baisser lentement et ne remonteront que vers le sixième mois : réascension caractérisant soit une contamination intra-utérine, soit une contamination récente. Pendant les quatre premiers mois de la vie, l'examen du sang de la mère apporte de meilleures précisions que celui du sang de l'enfant, et doit toujours être fait parallèlement à celui-ci.

Chaque fois qu'il y a suspicion clinique de rubéole il faut donc pratiquer systématiquement le sérodiagnostic, et le répéter une seconde fois si la première réaction a été faite d'urgence (ce qui est habituellement le cas). Selon la réponse, qui confirmera ou infirmera le diagnostic de rubéole, on saura prendre des mesures d'isolement, et déterminer pour l'avenir l'état immunitaire du sujet. Au début d'une grossesse, le sérodiagnostic s'avère indispensable à condition de pratiquer deux examens : une positivité modérée élimine une contamination de moins de 15 jours, mais n'écarte pas celle qui serait un peu antérieure, et méconnue. Une réaction négative n'exclut pas une contamination en cours. Chaque fois que possible, on fera un sérodiagnostic à la fois chez la femme enceinte et chez le contaminateur présumé. Si pour ce dernier la réaction est négative, ou si elle donne un titre inférieur à celui trouvé chez la femme enceinte, il est logique d'exclure dès le premier examen la contamination maternelle. Bien des auteurs souhaiteraient voir figurer un bilan immunologique de la femme vis-à-vis de rubéole lors de l'examen pré-nuptial et de la réaction de Bordet-Wassermann. Une réaction positive permettra d'affirmer qu'il y a immunité antirubéolique acquise ou en cours d'élaboration. Une réaction négative traduit la réceptivité et commande la surveillance lorsque la grossesse survient.

Le test de l'inhibition de l'hémagglutination dans le diagnostic de la rubéole chez la femme enceinte a également suscité des critiques. Nous citerons celles toutes récentes de ROSSIER : cet auteur belge reconnaît la très grande utilité du test pour l'étude de l'immunité antirubéoleuse d'une population, mais il n'a pour lui qu'une valeur limitée dans le diagnostic de la rubéole chez une femme enceinte, pour les raisons suivantes :

- dans la pratique, il est impossible d'obtenir un échantillon de sérum avant l'exposition à l'infection. Il s'ensuit qu'il est plus souvent impossible de mettre en évidence l'ascension du titre des anticorps ;

- il est fréquent que la femme enceinte ne puisse préciser la date d'un contact connu, ou de contacts suspects. C'est à priori qu'elle apprendra qu'une infection s'est produite à l'école, au lieu de travail. Et si un examen de laboratoire effectué à ce moment montre une réaction d'inhibition de l'hémagglutination donnant un titre quelque peu élevé, il est impossible de préciser si l'infection rubéoleuse a eu lieu avant, ou pendant la grossesse. En outre, dans la plupart des cas, la grossesse est alors déjà assez avancée pour que la possibilité d'un avortement thérapeutique ne soit que difficilement envisagée ; et surtout, il devient impossible de remettre à plus tard cette intervention, si elle est décidée, dans le seul but d'obtenir un nouvel échantillon de sérum et de refaire une réaction montrant l'élévation du titre des anticorps ;

- chez la femme enceinte, un taux faible d'anticorps inhibiteurs de l'hémagglutination plaide bien en faveur d'une infection rubéoleuse ancienne, mais ne permet cependant pas de conclure de manière définitive, puisqu'on sait que la période d'incubation de la rubéole est d'environ quinze jours, d'une part, et que d'autre part les anticorps inhibiteurs de l'hémagglutination ne commencent à apparaître que huit à quinze jours après le début de l'infection, pour atteindre un taux maximal plusieurs semaines après. Suivant l'époque à laquelle la femme enceinte consulte son médecin, celui-ci peut se trouver devant une situation difficile pour préciser la date du contact infectant, avant le début de la grossesse, ou après lui.

- tout sérologiste expérimenté, enfin, connaît la variabilité de la réponse humorale à un stimulus antigénique indente même dans des groupes homologues au point de vue âge. Pour ROSSIER, " tirer des conclusions - dans le cas isolé de la femme enceinte - d'un titre quantitatif paraît illusoire et dangereux ". On voit que les appréciations sont contradictoires et que la vérité est sans doute dans le juste milieu : intérêt et limites de la méthode, applications judicieuses de celle-ci.

VI. PERSPECTIVES D'AVENIR.

Sans donner trop d'importance et de confiance à la recherche de l'immunisation anti-rubéolique, celle-ci cependant paraît devoir être pratiquée soit dans des cas isolés comportant une notion de contagé, ou de rubéole atypique par exemple chez une femme enceinte, chez son enfant présentant un exanthème suspect. La méthode paraît également intéressante à préconiser chez toute femme au moment de l'examen prénuptial, au début d'une grossesse si cet examen a été négatif pour la rubéole antécédente, ou la création d'une immunité. Dans l'avenir, il n'est donc pas impossible d'arriver à une généralisation de la réaction dans la population féminine arrivant à l'âge de la procréation. Il s'agit en somme de dépister les femmes à sérologie négative, pour lesquelles une vaccination pourra être envisagée.

En 1968, à l'Académie de Médecine, Monsieur le Professeur DEBRE déclarait que la vaccination antirubéolique n'était pas au point. Pourtant, les statistiques américaines, dont certaines sont postérieures à cette date, publient des résultats qui paraissent parfaitement encourageants, et qui sont fondés sur un certain nombre de vaccinations.

COOPER en 1969 écrit que la solution possible du problème de la rubéole sera apportée par une approche associant l'immunisation systématique de tous les enfants avec une vaccination par virus rubéolique atténué et le dépistage de routine au cours de l'examen prénuptial ainsi que chez des femmes plus âgées mais encore en âge de

procréer et qu'il y aurait lieu de vacciner avant qu'elles ne deviennent enceintes.

Les progrès effectués dans l'obtention d'un vaccin de virus rubéolique vivant ont été tellement rapides qu'il n'est pas interdit de penser que dans les années qui viennent immunisation et dépistage systématiques passeront dans les moeurs pour la rubéole comme c'est déjà le cas pour la tuberculose. Voici comment en France A. BOUE envisage la vaccination contre la rubéole : les indications d'une immunisation active contre la rubéole vont se poser différemment de ce qu'elles sont pour les vaccinations utilisées jusqu'ici. Il n'est en effet pas question de protéger tous les enfants contre une maladie infectieuse qui pourrait être grave par elle-même, mais de protéger une jeune femme contre une infection qui, survenant lors du premier trimestre de la grossesse, risquerait d'avoir sur l'enfant in utero des effets tératogènes réalisant une rubéole congénitale. " La vaccination contre la rubéole va donc représenter le premier exemple de prophylaxie active contre un facteur externe de malformation congénitale ".

La maladie naturelle étant bénigne, on avait envisagé d'exposer systématiquement les petites filles à la contagion. Mais nous avons vu que les formes inapparentes de la maladie étaient fréquentes, et ne permettent pas de savoir si l'infection a réellement eu lieu, et surtout le risque de propagation du virus à des femmes enceintes fait rejeter de telles mesures.

WELLER et NEVA, PARKMAN et BUESCHER ont isolé en 1962 le virus de la rubéole : l'espoir était né de la réalisation prochaine du vaccin antirubéolique.

Mais de grandes difficultés se sont opposées à la préparation d'un vaccin tué ; on a donc cherché à préparer un vaccin vivant, dans le sens où d'autres vaccins vivants, contre la rougeole, contre la poliomyélite, ont déjà fait la preuve de leur efficacité. Dès le début de 1966, PARKMAN et MEYER ont mis au point une souche de virus atténué e publié les premiers résultats de la vaccination anti-rubéolique. La souche virale HPV 77 a été atténuée par 77 passages sur des cultures de cellules de rein de Singe cercopithèque.

A la suite de multiples contrôles in vitro et sur le

Singe, la souche a été inoculée à plusieurs groupes d'enfants dépourvus d'anticorps. Ce vaccin vivant n'a entraîné aucun symptôme clinique, mais a produit une infection inapparente suivie de l'apparition d'anticorps dans 940/o des cas.

Au cours de l'automne 1966, d'autres souches de virus atténuées ont été mises au point et des essais de vaccination antirubéolique ont été pratiqués, par HILLEMANN, des Laboratoires Merk-Sharp-Dohme ; par S. PLOTKIN, du Wistar Institute de Philadelphie ; par A. PRINZIE, de Louvain.

Pour établir la valeur des vaccins vivants, il fallait d'une part estimer l'immunité conférée et constater sa persistance ; d'autre part, constater l'innocuité du vaccin vivant.

Pour le premier point, il fallait reconnaître à la vaccination un pouvoir d'immunisation durable pendant de nombreuses années. Car il est indispensable que la femme vaccinée soit protégée pendant toute la période de temps où une grossesse devient possible. La durée de l'immunité conférée ne sera établie qu'en suivant l'évolution des anticorps chez les premiers vaccinés, et cela pendant des années. Déjà toutes les recherches faites dans ce sens établissent que l'immunité conférée par le vaccin tué et décelée par la présence d'anticorps s'avère très solide ;

Pour le second point, l'innocuité du vaccin vivant pour le sujet vacciné paraît facile à démontrer. Le virus vaccinal provient d'un virus "sauvage" qui déjà dans la nature se présente comme étant assez atténué. Il est également indispensable qu'il y ait absence totale de diffusion de la souche de virus atténué à partir du sujet vacciné. Mais on sait qu'avec le vaccin vivant contre la rougeole, aucune contamination n'a à ce jour été observée à partir d'un enfant vacciné ; et il y en a déjà eu plus de 20 millions aux Etats-Unis. Tout permet de supposer que les souches de virus atténué ont perdu leur affinité pour les tissus embryonnaires, mais il ne saurait être exclu qu'une femme enceinte puisse être contaminée par le virus qu'éliminerait un sujet vacciné.

Il est cependant évident qu'il n'y a pas de contamination avec les souches de virus atténué proposées comme vaccins. Dans tous les essais de vaccination, des enfants également dépourvus d'anticorps sont restés au contact des enfants vaccinés pendant le mois qui a suivi la vaccination. Aucun des enfants non vaccinés n'a fait

d'infection inapparente et n'a acquis d'anticorps. Naturellement la poursuite des essais est nécessaire pour affirmer cette totale innocuité.

A. BOUE propose comme suit une application de la vaccination avec le vaccin vivant contre la rubéole : on pourra faire une première injection de vaccin chez les petites filles vers l'âge de onze ans, à la fin des classes primaires, ce qui permettrait à l'immunité naturelle de se développer éventuellement à la faveur d'épidémies de la maladie naturelle auxquelles l'enfant sera exposée pendant les premières années de sa vie ; une deuxième injection pourrait être envisagée au moment de la fin de la scolarité obligatoire, ce qui permettrait de rattraper les échecs de la première injection.

Mais se pose le problème de la vaccination des femmes déjà mariées. Il ne semble pas possible d'envisager l'injection d'un virus de la rubéole, même atténué, à une femme qui est susceptible de débiter une grossesse dans les semaines qui vont suivre cette vaccination. D'où le schéma proposé par BOUE : on pourrait vacciner les femmes dans la semaine qui suit la naissance de leur premier enfant. On pourrait ainsi assurer de plus grandes conditions de sécurité pour une nouvelle grossesse qui est généralement plus exposée que la première : ces femmes ayant alors des enfants d'âge scolaire.

Une protection anti-rubéolique bien comprise devrait ainsi s'adresser à deux périodes de la vie. Pour tous les enfants, il serait souhaitable qu'une rubéole immunisante ait été contractée pendant la première enfance. Lorsque la maladie n'a pas eu lieu, ou, plus exactement dit, qu'elle n'a pas été cliniquement apparente, donc non diagnostiquée, la recherche des anticorps immunisants paraît indiquée chez les filles ; et en l'absence d'une réaction positive, ou d'une réponse trop faiblement positive pour refléter une protection, la vaccination devra être pratiquée.

Par ailleurs, la recherche des anticorps devra prendre place lors de l'examen pré-nuptial des jeunes filles, et ici encore la décision d'une vaccination sera prise en fonction de la réponse du test d'inhibition de l'hémagglutination. Ainsi, s'exercera une double protection vis-à-vis des toujours possibles malformations rubéoliques congéni-

tales. Si elles ne sont pas inéluctables, du moins sont-elles assez graves pour que toutes les précautions préventives soient prises à leur égard. BOUE écrivait en 1967 : Bien que nous n'ayons encore que des résultats préliminaires sur la vaccination contre la rubéole, on peut prévoir que dans les prochaines années un vaccin pourra être mis à notre disposition. On ne peut que souhaiter la rapide réalisation de ces perspectives.

VII. CONCLUSIONS.

I - Les malformations foetales secondaires à une rubéole maternelle connues et étudiées depuis bientôt trente ans, continuent à poser des problèmes et à en faire rechercher les solutions. Ces dernières années, d'importantes acquisitions ont été faites dans ce domaine, qu'il s'agisse du séro-diagnostic de la maladie, ou de sa prévention vaccinale.

II - Ce n'est que depuis deux ans que l'on dispose d'une méthode simple, rapide et sûre de déterminer le titre des anticorps antirubéoliques par le test de l'inhibition de l'hémagglutination. Cette recherche est justifiée par la fréquence des rubéoles infra-clinique ou atypiques, par l'importance qu'il y a à connaître la position immunologique d'un sujet donné, d'une population donnée. Il s'agit avant tout de savoir si une femme au début de sa grossesse est ou non protégée, est ou non infectée ; si le contagé suspect est réellement infectant. On peut prévoir que des réactions en série seront faites à certains âges de la vie de la population féminine, dans l'enfance, mais aussi au moment de l'examen prénuptial.

III - Si la recherche des anticorps antirubéoliques est une étape importante de la prévention des accidents congénitaux par rubéole, ce ne peut être suffisant pour assurer la prophylaxie souhaitée : celle-ci étant réalisée par l'emploi de la vaccination par virus rubéolique atténué chaque fois que le titre des anticorps sera nul ou inférieur à celui qui confère une réelle protection. Déjà des essais sur une grande échelle ont été faits aux Etats-Unis, qui prouvent

que l'immunité vaccinale conférée par le virus atténué est solide et durable, et qu'il n'y a pas de risques de propagation de la maladie à partir des sujets vaccinés.

IV - Il faut souhaiter que l'emploi du test d'inhibition de l'héماغglutination et son corollaire, la vaccination antirubéolique s'instituent comme des mesures systématiques : on pourra ainsi abaisser très considérablement la proportion des malformations congénitales et la limiter à cette fraction encore irréductible dont la nature génétique ne permet pas encore la prévention dans l'état actuel de nos connaissances.

BIBLIOGRAPHIE.

- ALFORD jr C.A. Studies on antibody in congenital
rubella infections
Am. Journ. Dis. Child, oct 1965
110 p.455-463
- BELLANTI J.A Congenital rubella
Am. Journ. Dis. Child, oct 1965
p.464-472
- BOUE A. Vaccination contre la rubéole
Presse Méd. 22 avril 1967 75 p.950
- BOUE A. Sérodiagnostic de la rubéole
Bull. Acad. Nat. Méd. 2 mai 1967
151 p.266-270
- CAMBIER J. Epidémiologie et prévention de la rubéole
Presse Méd. 8 fév 1964 72 p.408
- CANIVET M.
PERIES J.
THOMAS M.
GUILLEMAIN B. La technique d'inhibition
de l'hémagglutination appliquée
au virus de la rubéole. Etude
de l'état immunitaire d'une population
de femmes enceintes
Presse Méd. 27 avril 1968
76 p.993-994
- COOPER L.Z.
KRUGMAN S. Clinical manifestations of postnatal
and congenital rubella
Arch. Ophthalm. avril 1967
p.434-439
- COOPER L.Z. Experience with a modified rubella

- MATTERS B.
ROSENBLUM J.K. hemagglutination inhibition antibody
test
Journ. Am. Med. Assoc.
6 janv 1969 207 p.89-93
- DEBRE R.
BOUE A. Sur la prévention de la rubéole
Bull. Acad. Nat. Méd. 18 juin 1968
- FRIBOURG
BLANC A. Indication et interprétation
du sérodiagnostic de la rubéole
La Revue de Médecine 1968
9 p.1895-1901
- HORSTMANN D.M. Maternal rubella and the rubella
syndrome in infants
Am. Journ. Dis. Child. oct 1965
110 p.408-415
- JAMI J. Contribution à l'étude du risque
de rubéole congénitale dans
la population parisienne
Thèse de Paris 1968
- JAMI J. Fréquence de l'immunité contre
la rubéole dans une population
féminine adulte de l'agglomération
parisienne
Presse Méd. 27 avril 1968
76 p.995-996
- MAC CRACKEN J.S.
MAC DONALD J.C. Epidemiology and prophylaxis
of rubella Brit. Med. Journ.
17 aout 1963 11 p.416-418,
p.419-420, p.420-423
- PEETERMANS J.
HUYGELEN C. L'emploi d'hématies de pigeons dans
le test d'inhibition de
l'hémagglutination de la rubéole
Presse Méd. 21 oct 1967
75 p.2177-2178
- PLOTKIN S.A. Virologic assistance in the management
of German measles in pregnancy
Journ. Am. Med. Assoc. 26 oct 1964
190 p.265-268
- RAWLS W.E.
DESMYTER J.
MELNICK J.L. Serologic diagnosis and fetal
involvement in maternal Rubella
Journ Am. Med. Assoc. 26 fév 1968
203 p.627-631

- ROSSIER E. Valeur du test d'inhibition de
l'hémagglutination dans le diagnostic
de la rubéole chez une femme enceinte
Presse Méd. 20 juill 1968 76 p.1516
- ROUQUES L. Indications et interprétation
du sérodiagnostic de la rubéole
Presse Méd. 1^o mars 1969 77 p.401
- SAVER J.L.
HUEBNER R.H. La réaction de fixation du complément
dans la rubéole
Science 16 avril 1965 148 p.385-387
- CASTELLANO G.A.
- STEWART J.L. Rubella virus hemagglutination
inhibition test
PARKMAN P.D. New Engl. Journ. Med. 1967
276 p.554-557
- HOPPS H.E.
DOUGLAS R.D.
- HAMILTON J.P.
- MEYER H.M.
- TARTAKOW I.J. The teratogenicity of maternal rubella
Journ. of Pediatrics fév 1965
66 p.380-391

TABLE DES MATIERES.

	<i>pages</i>
<i>I. Introduction</i>	“ 17
<i>II. Historique</i>	“ 19
<i>III. Intérêt et but du séro-diagnostic</i>	“ 23
<i>IV. Techniques</i>	“ 33
<i>V. Indications et interprétation du séro-diagnostic</i>	“ 37
<i>VI. Perspectives d'avenir</i>	“ 45
<i>VII. Conclusions</i>	“ 51
<i>Bibliographie</i>	“ 53

